

<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	INSCRIPCION DE VACUNAS	

EXPEDIENTE N°:	ENTRO	FECHA TOPE	SALIO
1896-07-5			
	30 / 07		



U0130432552  
 CLIENTE 748 DOCADEA 683217

Solicitud de inscripción de vacunas según Disposición  
 ANMAT 705/05

# 1.2. VAC

Caratulado con 549 FOJAS

SOLICITANTE

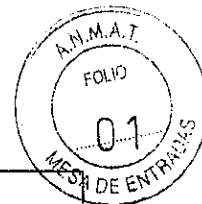
MERCK SHARP & DOHME

PRODUCTO

ZOSTAVAX

00

00



<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

ANEXO II

ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN - TEMA / DOCUMENTO

A.- DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO.

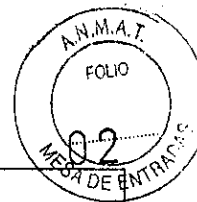
<b>1.</b>	<b>DEL SOLICITANTE.</b>	
1.1.	Carácter.	5
1.2.	Nombre o Razón Social.	5
1.3.	Número de legajo.	5
1.4.	Domicilio legal.	5
1.5.	Dirección Técnica.	5
1.6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	5
<b>2.</b>	<b>DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.</b>	
2.1.	Apellido y Nombre o Razón Social.	5
2.2.	Domicilio legal.	5
<b>3.</b>	<b>DEL PRODUCTO.</b>	
3.1.	Nombre/s.	5
3.2.	Forma/s farmacéutica/s y su/s vía/s de administración.	5
3.3.	Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s).	6
3.4.	Concentración/es	6
3.5.	Fórmula completa por gr., ml., por unidad de dosis:	6
3.6.	Origen de la materia prima	6
3.7.	Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:	6
3.8.	Envases/s primario/s: Presentaciones:	7
3.9.	Contenido por unidad de venta:	7
3.10.	Período de vida útil:	7
3.11.	Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)	7
3.12.	Condición de expendio propuesta:	7
3.13.	Restricciones de uso:	7
<b>4</b>	<b>DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTOS/S ELABORADOR/ES.</b>	
4.1.	Establecimiento elaborador propio.	11
4.2.	Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.	11
4.3.	Establecimientos contratados	11

Ministerio de Salud y Ambiente  
**ANMAT**  
 Departamento Mesa de Entradas  
**30 ENE 2007**  
**ENTRO**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.525

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

**B.- DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR**

1.	Comprobante de pago de arancel		15
2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores Argentinos		13 y 14
3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.		-
4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.		-
5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente		-
6.	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes		-
7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II		✓
8.	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.		-
9.	Nomina de países donde la vacuna esta registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo		-
10.	<b>INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO</b>		
10.1.	<b>Proceso de producción</b>		
10.1.1.	Fórmula Maestra		16
10.1.2.	Materiales de partida		24a 35
10.1.3.	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	74a 76 79a 81	18a 24 59a 61 62a 70
10.1.4.	Método de elaboración del producto final	347a 349.	152a 163
10.1.4.1.	Identificación de pasos críticos		86a 87 163a 166 350
10.1.4.2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa		86a 87 163a 166 350
10.1.5.	Controles en proceso		86a 87 163a 166 350
10.1.6.	Procedimientos de acondicionamiento		148a 149 230a 234 341a 344
10.1.7.	Procedimientos de cadena de frío		-

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Farm. MARIA SECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.525



<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

10.1.8	Validación de procesos	80a 87 163a 166 35a
10.2	Control de Calidad	
10.2.1	Control de Materias Primas	35a 56 61a 67 70 a 73 76a 78 82a 85 87 a 113
10.2.2	Control de Productos Intermedios	N/A.
10.2.3	Control de Producto Terminado	171a 183
10.2.4	Materiales de Referencia	143a 148 226a 229
10.2.5	Certificados analíticos	...
10.2.6	Validación de métodos analíticos	114a 191 194a 206
10.3	Estudios de Estabilidad	150a 155 235a 346 375a 378.
10.4	Consistencia de Producción	132a 142 206a 226 367a 370
10.5	Listado de Procedimientos Operativos Estándar	...
10.6	Proyecto de Rotulos	379a 390

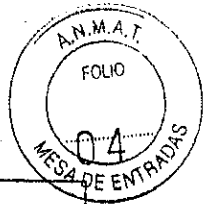
MERCK SHARP & DOHME

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Farm. MARIA SECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



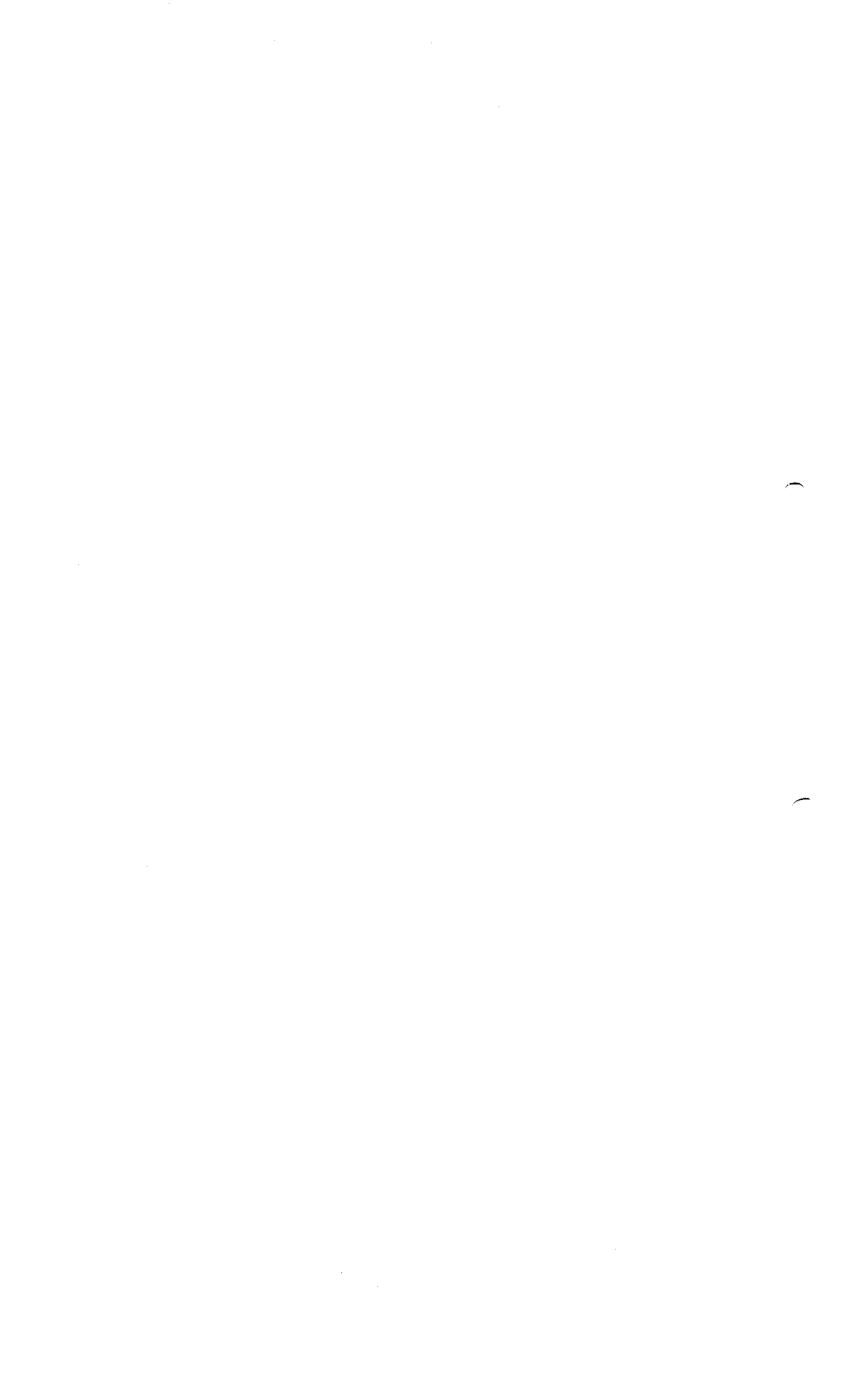


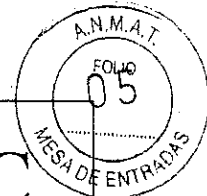
<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

10.7	Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.	391a.345
10.8	Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote	---
11	INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR	446a.819 446a.419
11.1	Localización de los edificios de producción y control	Jelen
11.2	Circulación de personal y materiales	Jelen
11.3	Instalaciones para animales	Jelen
11.4	Sistemas de agua, aire y vapor	Jelen
11.5	Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes	Jelen
11.6	Personal	Jelen
11.6.1	Organigrama	Jelen
11.6.2	Planes de capacitación	Jelen
12	INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA	446a.510
13	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	511
14	PODER LEGAL	512a.547

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Fdmt. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.525





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

**1. DATOS DEL SOLICITANTE**

Carácter: (marcar lo que corresponda)

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera:

1.2. Nombre o Razón Social: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

1.3. N° de legajo: **6.312**

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número: **Avda. Del Libertador 1406/10**  
Localidad: **Vicente López**  
Código postal: **1.638**  
Provincia: **Buenos Aires**  
Teléfono: **4796-8304**  
Fax: **4796-8330**

1.5. Dirección Técnica:  
Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:  
Apellido y Nombre: **CAMPOS, MARÍA CECILIA**  
DNI N°: **22.964.214**  
N° de Matrícula: **12.374**

1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud  
Apellido y Nombre: **RODRIGUÉ, Santiago**  
DNI N°: **10.661.686**

**2. DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.**

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social: **MERCK & Co. Inc.**

2.2. Domicilio Legal:  
Calle y número: **Avda. Del Libertador 1406/10**  
Localidad: **Vicente López**  
Código Postal: **1.638**  
Provincia: **Buenos Aires**  
País: **ARGENTINA**  
Teléfono: **4796-8304**  
Fax: **4796-8330**

**3. DATOS DEL PRODUCTO.**

3.1. Nombre comercial: **ZOSTAVAX**

3.2. Forma/s farmacéutica/s: **Polvo Liofilizado para inyectable**

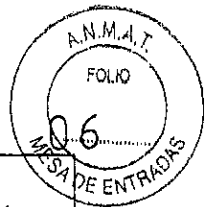
**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

Farm. **MARÍA CECILIA CAMPOS**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

**Dr. SANTIAGO RODRIGUE**  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 91.525





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE VACUNAS</b>	

- 3.3. Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s): Según Código ATC – J07BK02 – Vacuna viral
- 3.4. Concentración/es N/A
- 3.5. Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

**ZOSTAVAX®** es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,65 ml y contiene no menos de 19.400 UFP\*\* del virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 31,16 mg; gelatina porcina hidrolizada 15,58 mg; cloruro de sodio 3,99 mg; L-glutamato monosódico 0,62 mg; fosfato dibásico de sodio 0,57 mg; fosfato monobásico de potasio 0,10 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino.

El producto no contiene conservantes.

\*\* UFP = Unidades formadoras de placa

La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.

- 3.6 Origen de la materia prima:

Biológico:

Biotecnológico:

Otro:

Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s: La vacuna zóster es un producto liofilizado estéril que se prepara al formular la cepa de VVZ Oka/Merck atenuada, propagada en cultivo celular MRC-5. La cepa Oka/Merck también se usa para una vacuna monovalente que contiene varicela (VARIVAX™1) que ha sido registrada en muchas partes del mundo y una vacuna cuadrivalente que contiene varicela (ProQuad™2) que actualmente se encuentra en proceso de revisión para obtener registro en muchos países. Estas dos vacunas que contienen varicela se fabrican en Merck & Co., Inc. (Merck), West Point, Pennsylvania, EE.UU.

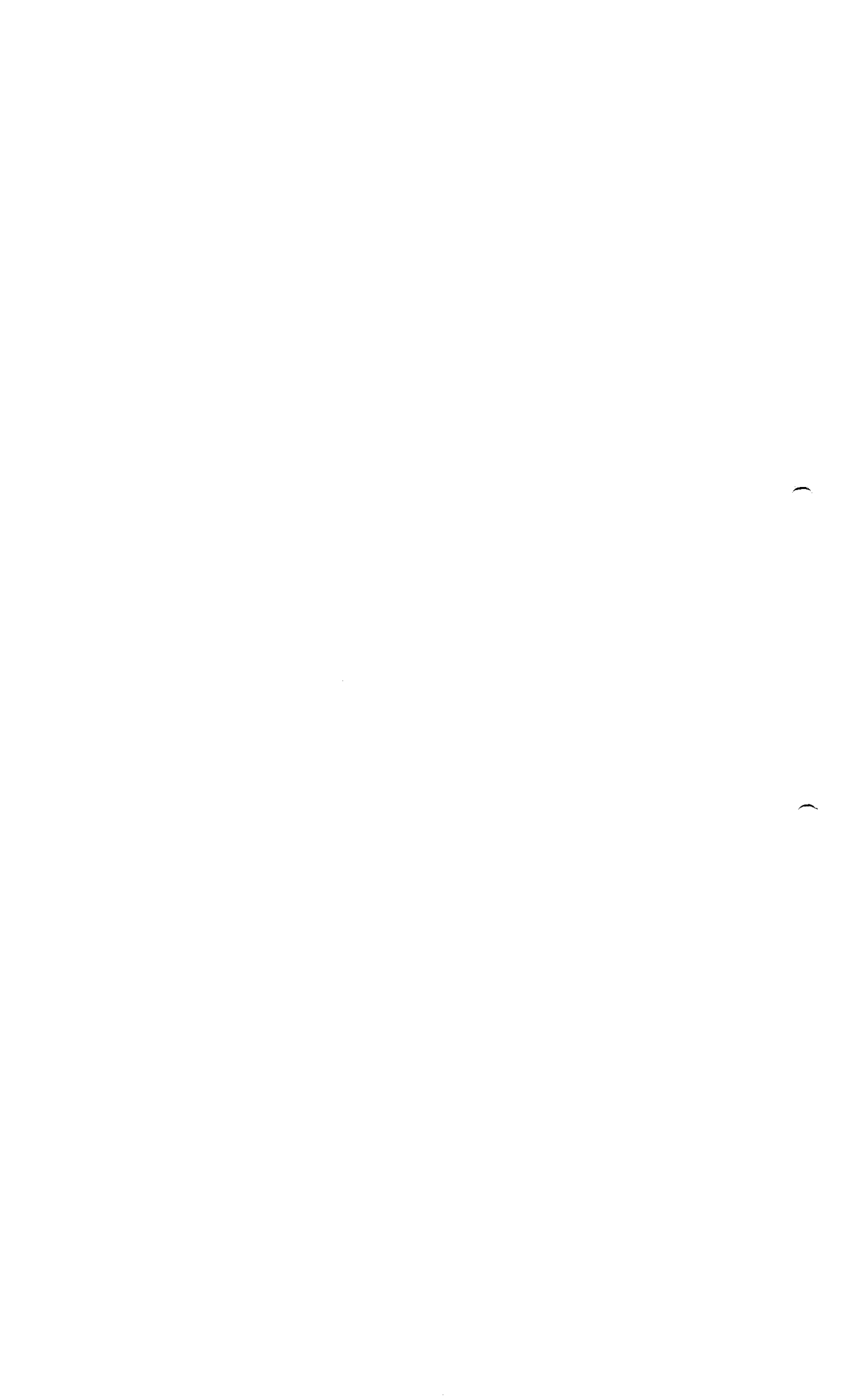
Inmediatamente antes del llenado, la vacuna a granel (ingrediente activo) se funde y diluye con estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) para crear el granel formulado final (FFB). Para alcanzar una potencia objetivo previa a la liofilización, el volumen de estabilizador añadido es directamente proporcional a la potencia de la vacuna a granel. Después del mezclado, el granel formulado final se vierte en frascos y liofiliza para preparar el producto farmacéutico. El producto farmacéutico se almacena a -15°C hasta usarse y se reconstituye con diluyente estéril justo antes de su uso.

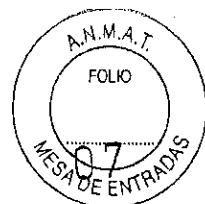
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12874

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODEADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

- 3.8 Envases/s primario/s: Presentaciones: **La vacuna se provee en viales de vidrio cerrado por un tapón de goma con tapas de aluminio y plástico.**  
**El diluyente se provee en viales de vidrio cerrado por un tapón de goma con tapas de aluminio y plástico.**
- 3.9 Contenido por unidad de venta: **Estuche con 1 vial acompañado de diluyente.**
- 3.10 Período de vida útil: **18 meses para la vacuna**  
**36 meses para el diluyente**
- 3.11 Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):  
**Para la vacuna: Conservar a temperatura menor o igual a -15 °C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.**  
**Para el diluyente: Conservar a temperatura por debajo de los 30 °C o en heladera a 2-8 °C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.**
- 3.11.1 Forma de conservación de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):  
**Conservar la vacuna reconstituida en su propio vial a temperatura ambiente y descartar si no se la emplea dentro de los 30 minutos siguientes.**
- 3.12. Condición de expendio propuesta: **VENTA BAJO RECETA**
- 3.13 Restricciones de uso:
- Uso profesional exclusivo:
- Uso institucional exclusivo:

<b>4</b>	<b>DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES</b>
----------	--

4.1. - Elaborado en: **Sumneytown Pike – West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19.486**

Establecimiento (s) **Merck & Co. Inc.**

PAÍS DE ANEXO I:

PAÍS DE ANEXO II:

Establecimiento (s) en ARGENTINA:

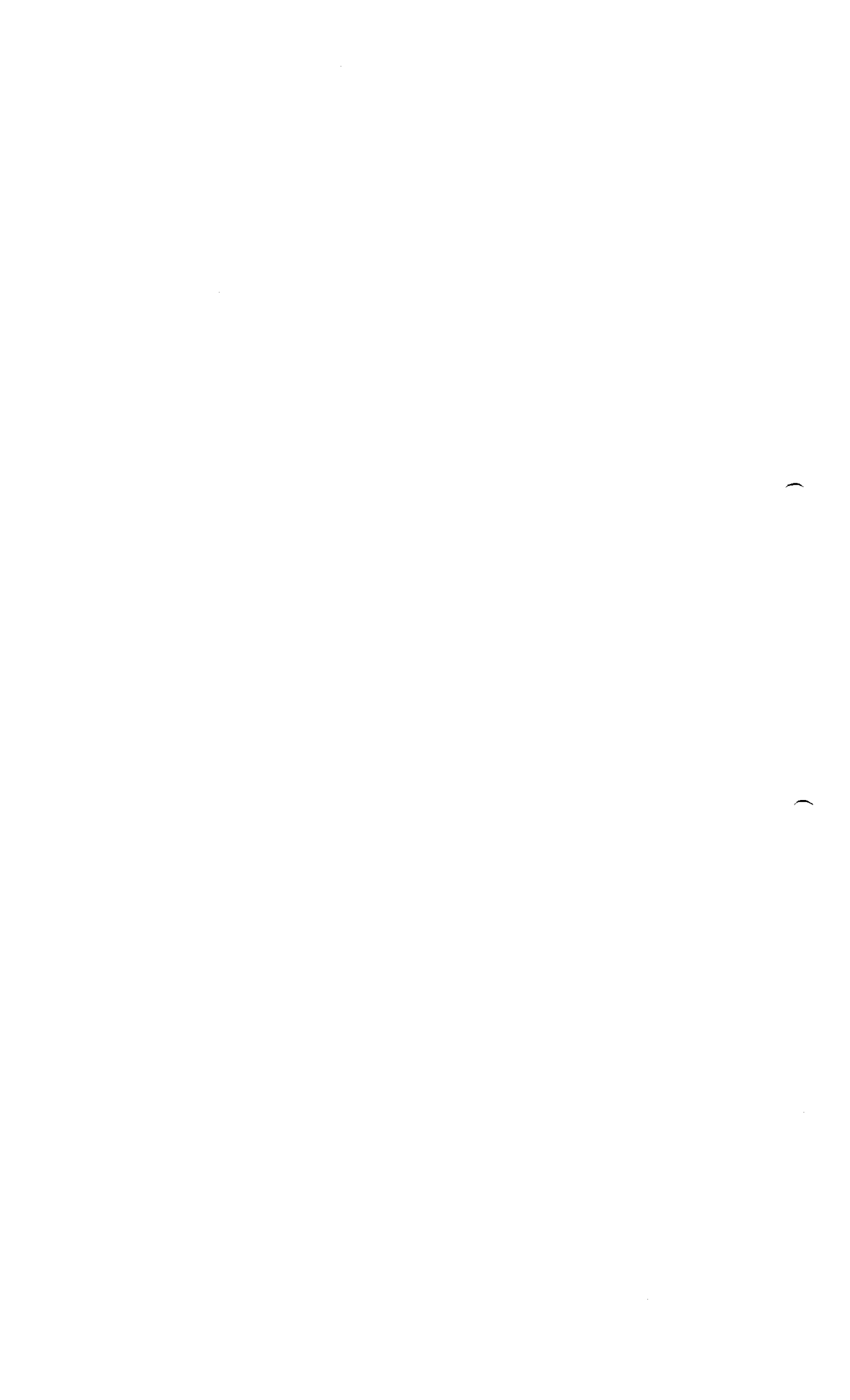
Importado a granel (Resolución S.S. Nº 34/95), fraccionado, envasado y acondicionado en ARGENTINA:

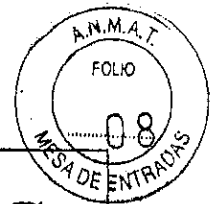
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
**Producto Terminado**

**Farm. MARIA CECILIA CAMPOS**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL 12374**

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

**Dr. SANTIAGO ROBRIGUE**  
**DIRECTOR APODERADO PARA**  
**ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS**  
**MAT. NAC. 51.526**





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

País de origen: EE.UU.

País de procedencia: **HOLANDA (Empaque Secundario) MERCK SHARP & DOHME B.V. -**

**Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, -P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem-HOLANDA**

4.2. Establecimientos propios ARGENTINA:

Nombre de la Razón Social: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Certificado de habilitación N°: **Disposición N° 3239-03**

Nombre del Director Técnico: **MARIA CECILIA CAMPOS**

Dirección

Calle y número: **Ruta 8 Km. 60, Calle 9 N° 2490 - Parque Industrial Pilar**

Provincia: **BUENOS AIRES**

Localidad: **PILAR**

Código postal: **B1629MXA**

Teléfono: **02322-536534**

Fax: **02322-536530**

4.3. Establecimiento/s contratado/s: **NO**

4.3.1. Su participación en la elaboración del producto hasta el granel.

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

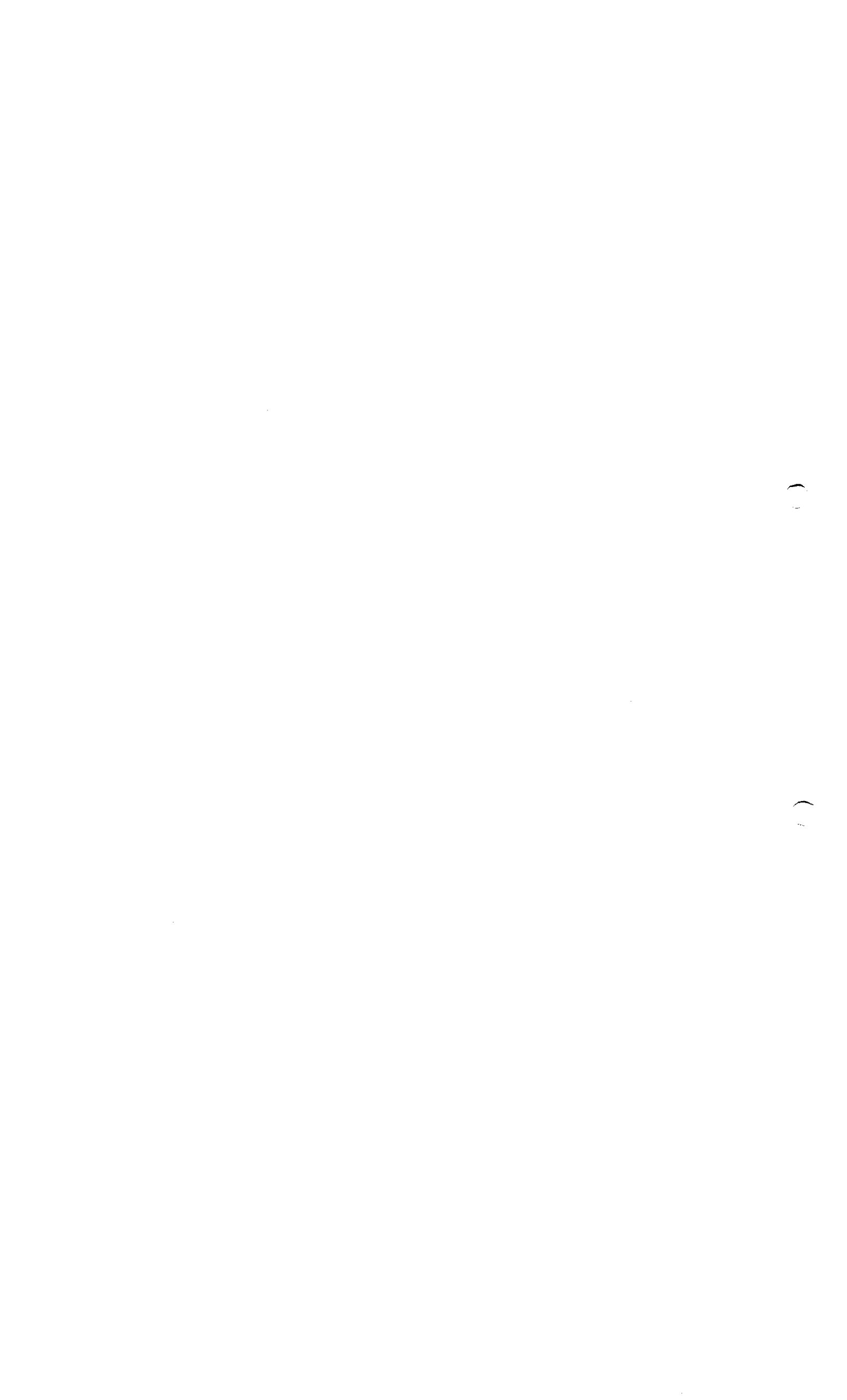
Teléfono: -----

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**

**FADM: MARIA CECILIA CAMPOS**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**MATRICULA NACIONAL 12374**

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

**Dr. SANTIAGO RODRIGUE**  
**DIRECTOR APODERADO PARA**  
**ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS**  
**MAT. NAC. 611525**



<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

Fax: -----

4.3.2. Su participación en el control analítico del granel:

Etapa (descripción)(\*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección: -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.3. Su participación en el fraccionamiento: -----

Etapa (descripción)(\*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Teléfono: -----

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 1237#

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

Fax: .....

4.3.4. Su participación en el envasado: .....

Etapas (descripción)(\*): .....

Nombre de la Razón Social: .....

Certificado de habilitación N°: .....

Nombre del Director Técnico: .....

Dirección .....

País: .....

Calle y número: .....

Provincia: .....

Localidad: .....

Código postal: .....

Teléfono: .....

Fax: .....

(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

4.3.5. Su participación en el control del producto terminado: .....

Etapas (descripción)(\*): .....

Nombre de la Razón Social: .....

Certificado de habilitación N°: .....

Nombre del Director Técnico: .....

Dirección .....

País: ARGENTINA.....

Calle y número: .....

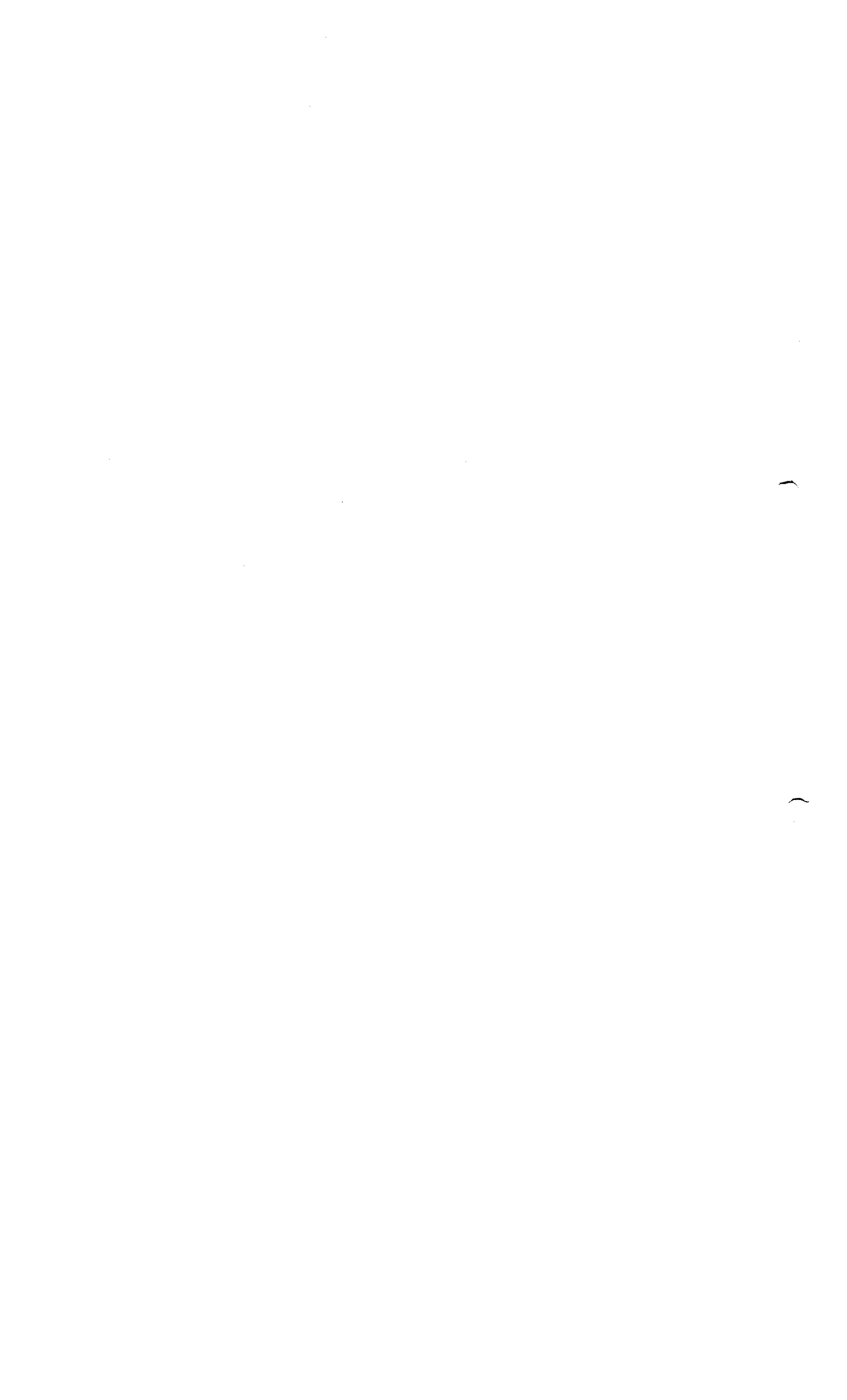
Provincia: .....

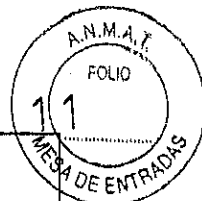
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Localidad: .....

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS  
MAT. NAO. 51.525





<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	REGISTRO DE VACUNAS	

Código postal: .....

Teléfono: .....

Fax: .....

4.3.6. Depósito: .....

Etapas (descripción) (\*): .....

Nombre de la Razón Social: .....

Certificado de habilitación N°: .....

Nombre del Director Técnico: .....

Dirección .....

País: ARGENTINA.....

Calle y número: .....

Provincia: .....

Localidad: .....

Código postal: .....

Teléfono: .....

Fax: .....

*(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados*

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. N° 34/95), deberá consignarse en el rótulo: Importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

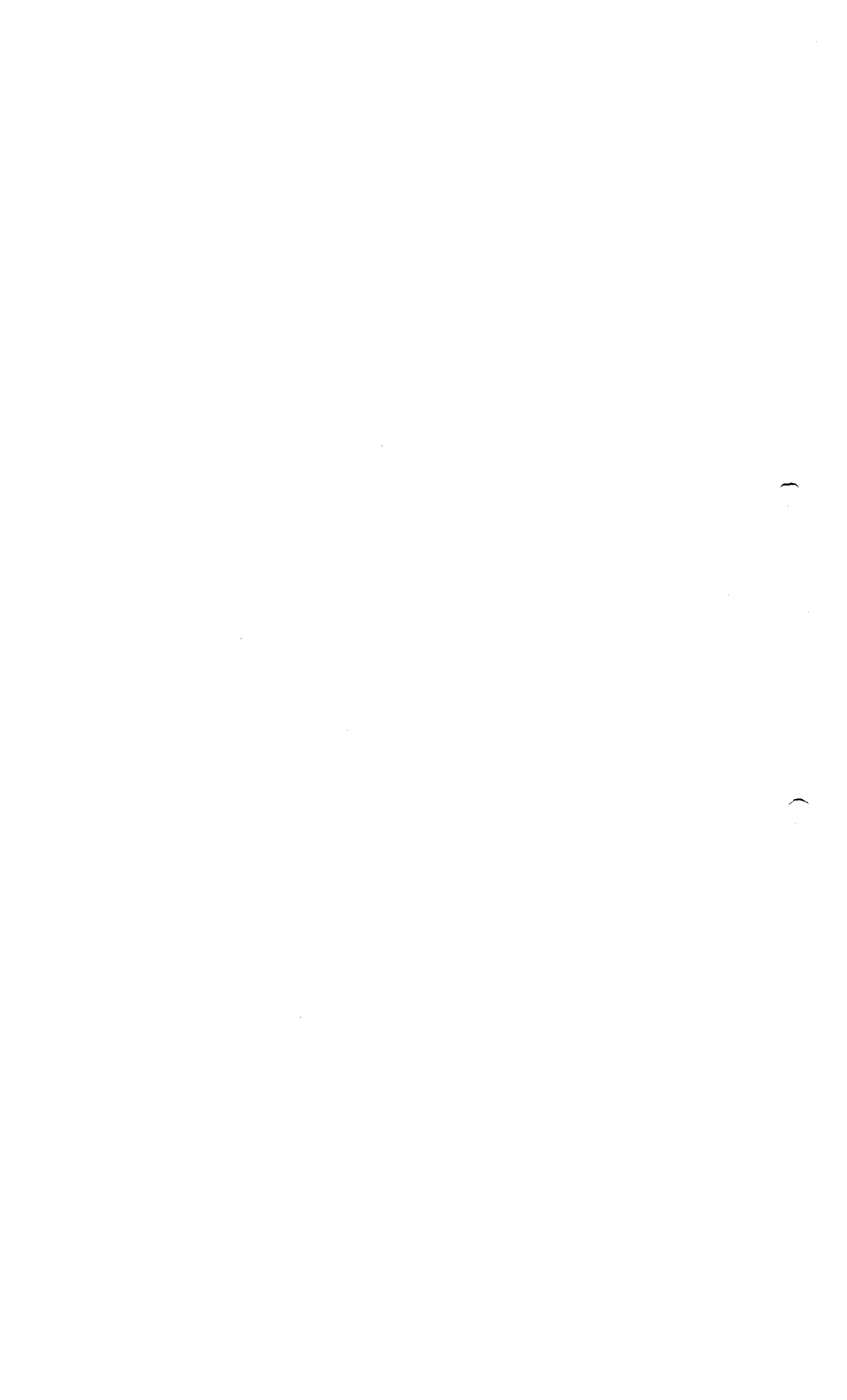
(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FdM. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 61.625





<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	REGISTRO DE VACUNAS	

**INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS DE LA LEY 24766**

DE FOJAS: 1 A FOJAS 574

**ARTÍCULO 1º:** Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:

a) Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión. : y

b) Tenga un valor comercial por ser secreta. : y

c) Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.

Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

**ARTÍCULO 3º:** Toda persona que con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.

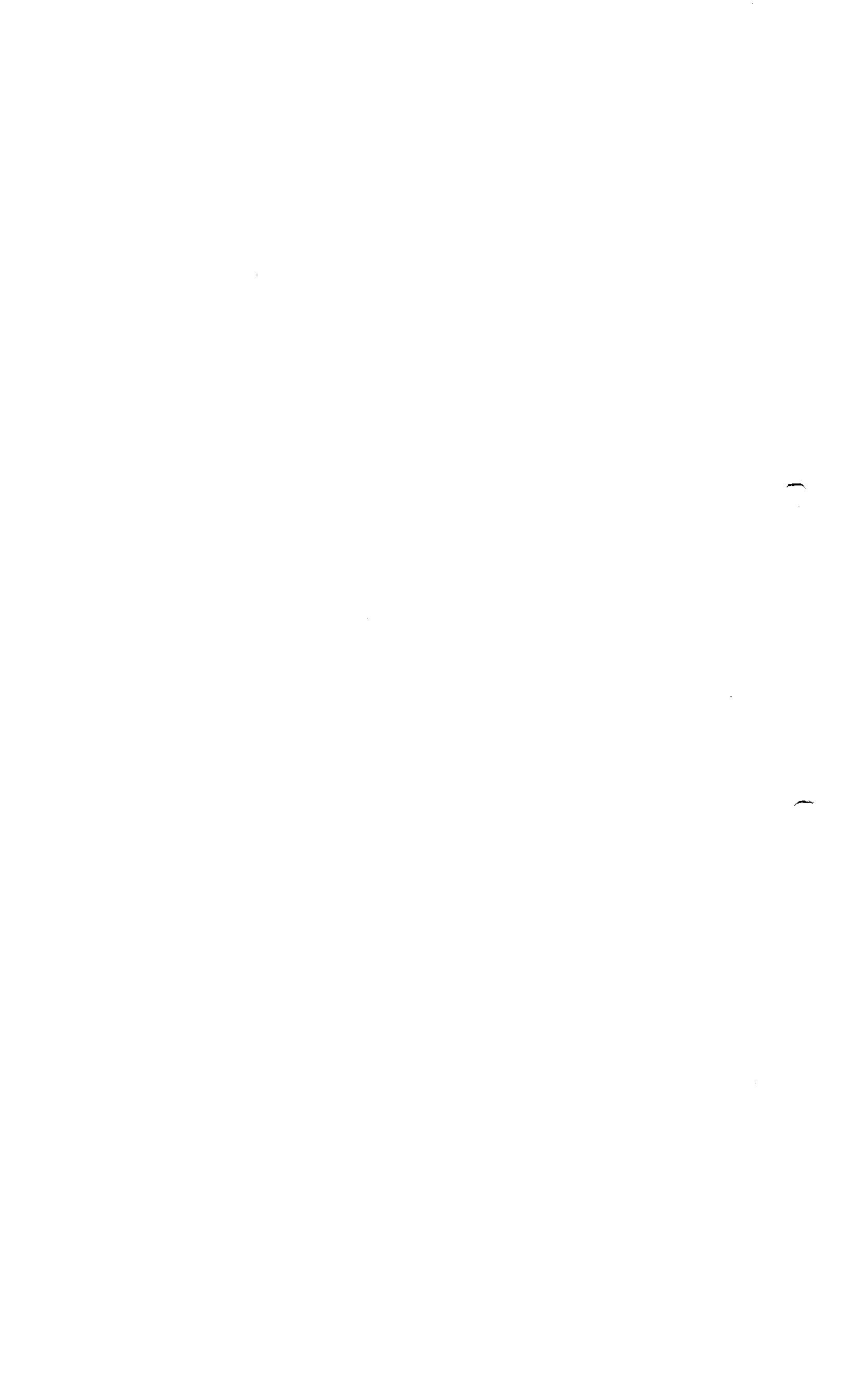
**ARTÍCULO 12º:** Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal, y otras normas penales.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.526





República Argentina

MINISTERIO DE SALUD

Secretaría de Políticas Regulación y Relaciones Sanitarias – A.N.M.A.T.

Certifíquese que el establecimiento **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

situado en Calle 9 S/Nº, Ruta 8 Km 60.

Localidad Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

ha sido habilitado como LABORATORIO IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS, TABLETAS DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTÁNEA, CÁPSULAS, SUSPENSIONES ORALES, SOLUCIONES ORALES Y INYECTABLES (INCLUSIVE VACUNAS). LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES SEGÚN RESOLUCIÓN Nº 223/96, BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, HORMONALES, O CITOSTÁTICOS. LABORATORIO IMPORTADOR Y EXPORTADOR, DE REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO DE USO "IN VITRO". (NUEVA ESTRUCTURA).

encontrándose inscripto en el Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Expediente Nº 1-47-5.199/01-2.

Disposición Nº 3.239/03.

Buenos Aires, 20 de junio de 2003. --

Legajo Nº 6.312.

p.p

JEFE

DEPARTAMENTO DE REGISTRO

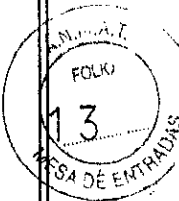
A.N.M.A.T.  
Firma y sello aclaratorio

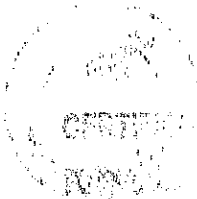
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAO. 51.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.



Farm. MARIA GECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
A NACIONAL 12374





CERTIFICA QUE EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO DE ACUERDO A ESTA FOTOCOPIA SE  
ENCUENTRA EN SU ORIGINAL EN EL ARCHIVO DEL NOTARIO, Nº EAA03659836 -  
VICARIA DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ, EL 04 - SEPTIEMBRE - 2006

PABLO M. HORTIGUERA  
NOTARIO

  
  
PABLO M. HORTIGUERA  
NOTARIO




EAAO 359836



Fº  
FOLIO  
14  
MESA DE ENTRADAS

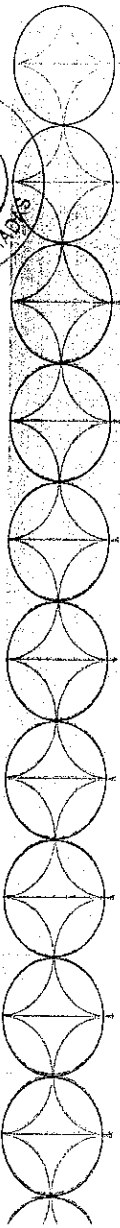
HORTIGUERA  
ARIO

1 CERTIFICO que el documento adjunto que consta de UNA.-  
 2 fojas que llevan mi sello y firma, es copia fiel de su original, que tengo a la vista  
 3 doy fe.- Registro número 33 del Distrito de Vicente López  
 4 Lugar y fecha: Vicente López, Provincia  
 5 de Buenos Aires, cuatro de septiembre del año dos mil seis.-

  
 PABLO M. HORTIGUERA  
 NOTARIO

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 PARA  
 ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.925

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Firm. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374



9836 EAA03E



**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted  
Confidential  
Limited access

**COMPROBANTE DE PAGO DE ARANCEL**

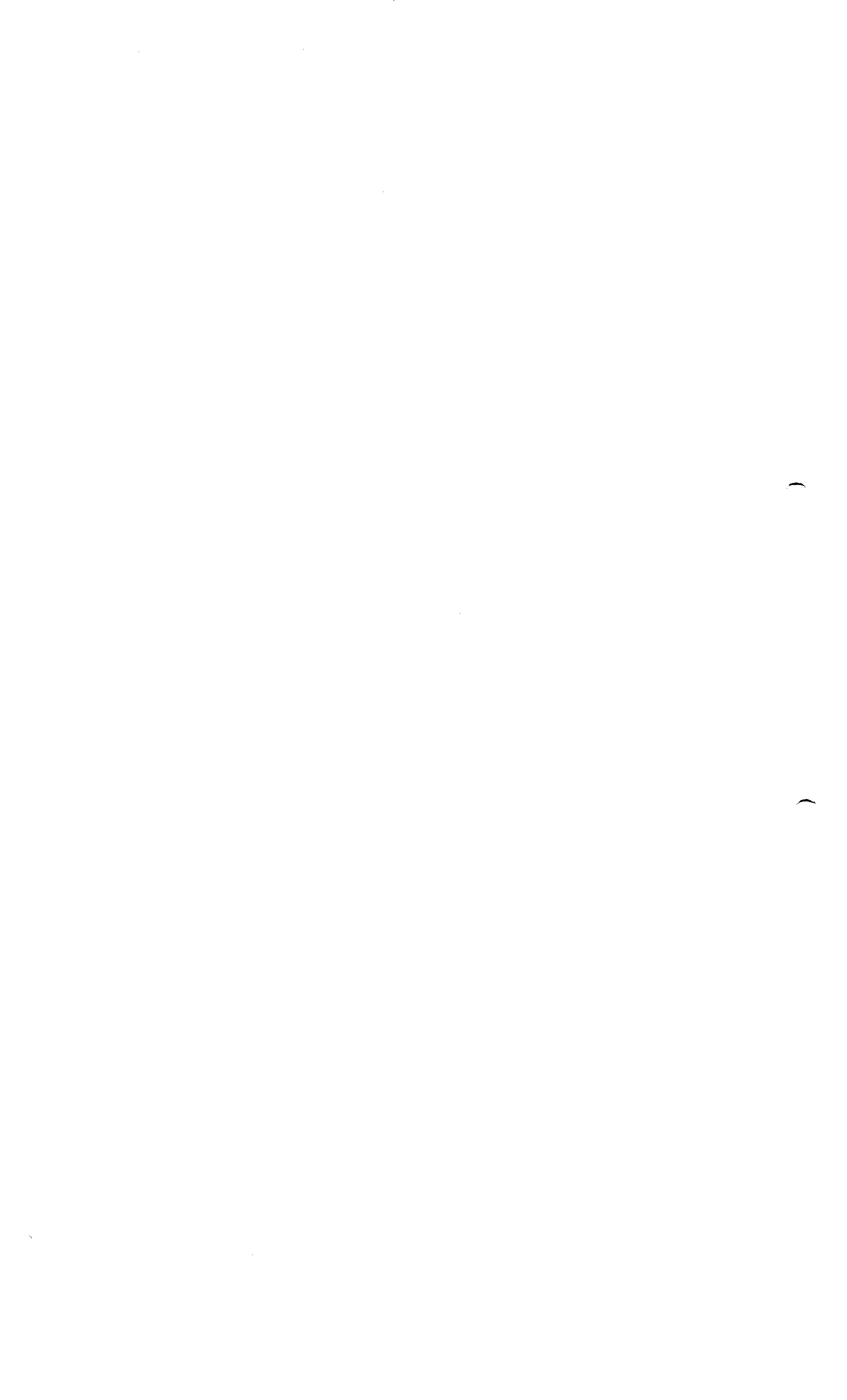
ORIGINAL: BLANCO - DUPLICADO: VERDE - TRIPLICADO: ROSA

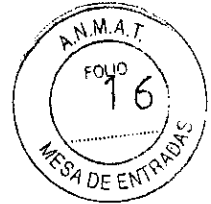
<b>MINISTERIO DE SALUD</b> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal <b>GANANCIAS EXENTO - IVA EXENTO</b>	<div style="text-align: center;"><b>C</b></div> <b>RECIBO N° 0001 - 00411029</b> FECHA: 21/12/2006 C.U.I.T. 30-66314099-6 INGRESOS BRUTOS EXENTO INST. NAC. DE PREV. SOCIAL INICIO DE ACT.: 2/1/1994
<b>RECIBO DE ARANCELES, MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA</b>	
INICIADOR: MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. MOTIVO: EST. DE INV. EN FARM. CLINICA Y TEC. MEDICA IMPORTE: 4000 SON PESOS: CUATROMIL con CERO centavos	
Detalle de Pago: Efectivos: \$0 Documentos: 1.- Tipo: CHEQUE N°: 1360520 Importe Total: \$4259.1 Fecha: 21/12/2006 Banco: GALICIA Y BUENOS AIRES <b>VALIDO PARA INICIAR TRAMITES</b> Importe abonado por el Documento: \$4000 FECHA: 30/01/07	
Lic. JUAN JOSE ENRIQUEZ Contador de Contaduria AN.M.A.T. BANCO: \$	
CHEQUE N°: EFECTIVO \$	

COMPU GRAFICA de Colombo S.H. - HAB. 2512/93 - C.U.I.T. N°: 30-70848776-2 - OCTUBRE 2006 - DEL N° 0001-00405.001 AL N° 0001-00415.000 - por orden y cuenta de Mac Tomás S.H. de Alberto Bardh y Otros.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51825

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374





# INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

## 1) INTRODUCCIÓN GENERAL

**Nombre del producto:** ZOSTAVAX®

**Laboratorio productor:** Merck & Co., Inc.

**Sitio de Fabricación y empaque:** Merck & Co., Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 - U.S.A

**Forma Farmacéutica:**

**Fórmula declarada en la etiqueta:**

**Composición Cualitativa:**

Cada dosis de vacuna reconstituida (0,65 ml) contiene no menos de:

Cepa Oka/Merck de virus vivo atenuado de varicela-zóster	19.400 UFP <sup>a</sup>
Sacarosa	31,16 mg
Gelatina Porcina hidrolizada	15,58 mg
Cloruro de sodio	3,99 mg
Monohidrato del L-glutamato monosódico	0,62 mg
Fosfato dibásico de sodio	0,57 mg
Fosfato monobásico de potasio	0,10 mg
Cloruro de potasio	0,10 mg

<sup>a</sup>UFP: Unidades formadoras de placa.

### 1.1 Acerca de la vacuna

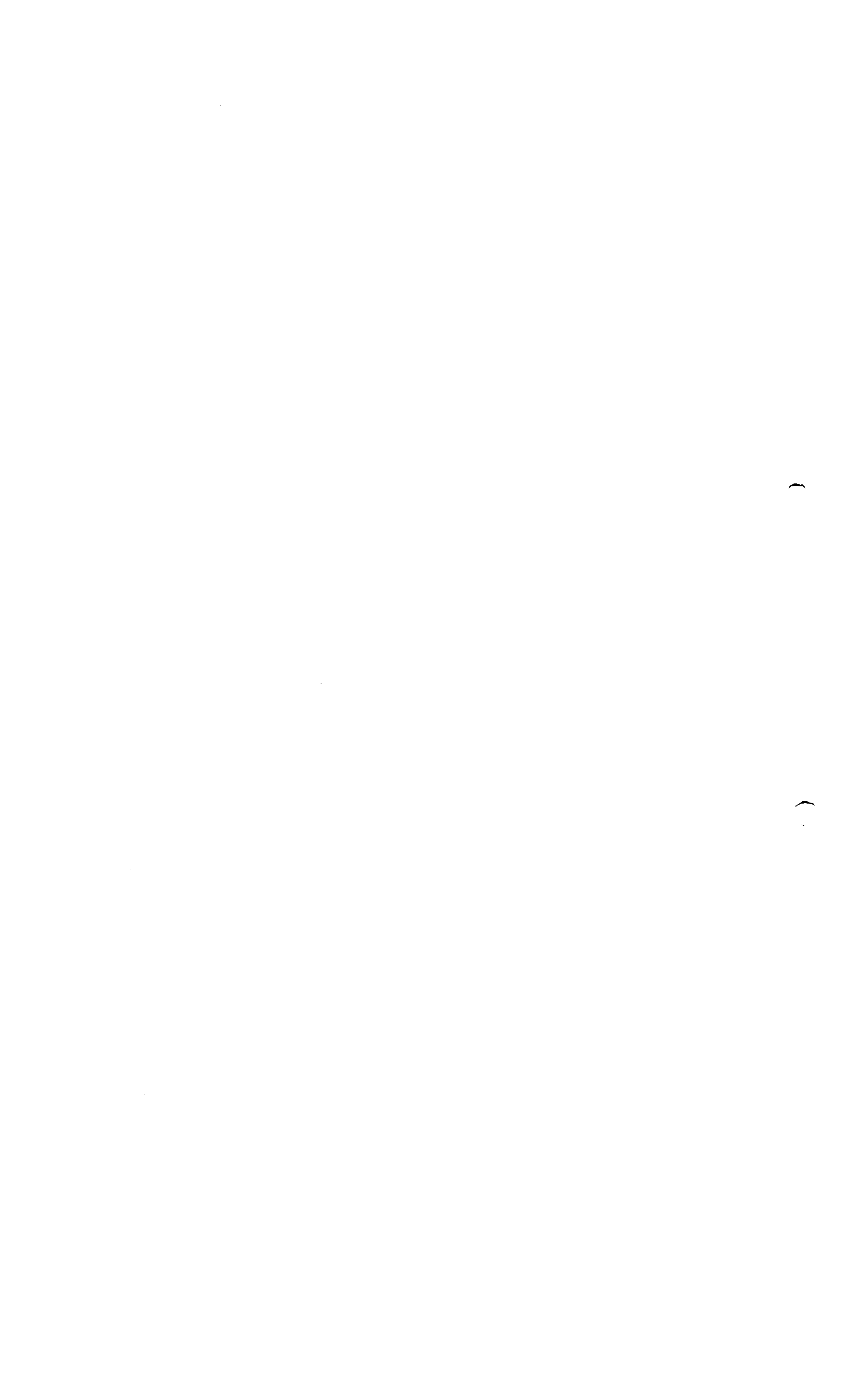
El virus varicela-zóster (VVZ) se compone de una nucleocápside icosaédrica que aloja al genoma de ADN lineal de doble hebra, que sucesivamente es envuelta por un tegumento que contiene proteína y una cubierta lipídica derivada del huésped. La evidencia sugiere que las respuestas inmuno humoral y celular contribuyen a la eliminación del virus y a la inmunidad para re-infección. En los sueros de pacientes convalecientes se identifican numerosas proteínas, en particular glicoproteínas

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Patm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51825



presentes en la cubierta viral. Así mismo, las células T obtenidas de voluntarios inmunes sanos reaccionan con algunas proteínas, incluyendo gB, gC, gE, gH y gI.

El componente activo de la vacuna es un virus vivo, atenuado, derivado de la cepa Oka/Merck de VVZ. Fibroblastos diploides humanos (MRC-5) se inoculan con el VVZ. Después de algunos días de incubación, se preparan fluidos de virus recolectados (HVF) retirando la capa celular infectada en cada botella de producción y llevándola a una solución estabilizadora. Los cultivos recolectados se

congelan.

### 1.2 Nomenclatura

El nombre genérico para la vacuna zóster que contiene cepa viva y atenuada Oka/Merck de virus de varicela-zóster es vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck).

### 1.3 Estructura

El virus varicela-zóster (VVZ) es un herpes virus alfa y es miembro del género *Varicellovirus* en la familia de virus *Herpesviridae*. El componente activo de la vacuna zóster es la cepa viva y atenuada Oka/Merck de VVZ. Las semillas de virus y el proceso de la sustancia farmacéutica empleada para la vacuna zóster son los mismos que para las vacunas VARIVAX<sup>®1</sup> y Proquad<sup>®2</sup> que contienen VVZ.

<sup>1</sup> VARIVAX es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.

<sup>2</sup> ProQuad es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU. y es una vacuna cuadrivalente

### 1.4 Propiedades generales

El virus varicela-zóster (VVZ) se compone de una nucleocápside icosaédrica que aloja al genoma de ADN lineal de doble hebra, que sucesivamente es envuelta por un tegumento que contiene proteína y una cubierta lipídica derivada del huésped. La evidencia sugiere que las respuestas inmuno humoral y celular contribuyen a la eliminación del virus y a la inmunidad para re-infección. En los sueros de pacientes convalecientes se identifican numerosas proteínas, en particular glicoproteínas presentes en la cubierta viral. Así mismo, las células T obtenidas de voluntarios inmunes sanos reaccionan con algunas proteínas, incluyendo gB, gC, gE, gH y gI.

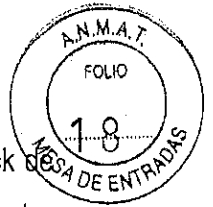
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULACION NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR AUTORIZADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





El componente activo de la vacuna es un virus vivo, atenuado, derivado de la cepa Okā/Merck de VVZ. Fibroblastos diploides humanos (MRC-5) se inoculan con el VVZ. Después de algunos días de incubación, se preparan fluidos de virus recolectados (HVF) retirando la capa celular infectada en cada botella de producción y llevándola a una solución estabilizadora. Los cultivos recolectados se concentran para formar un solo lote de fluidos de virus recolectados. Para preparar el granel dispensado y congelado que contiene este virus infeccioso unido a membrana, los fluidos de virus recolectados se someten a sonicación, depuración por filtración, y se dispensan en latas y se congelan.

## PRINCIPIO ACTIVO

### 2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRINCIPIO ACTIVO.

#### 2.1 Elaborador

El principio activo de la vacuna es elaborado y analizado por Merck & Co. Inc. En su planta:

Merck & Co., Inc.  
Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486-0004  
Estados Unidos

#### 2.2 Descripción del proceso de manufactura del principio activo y controles del proceso

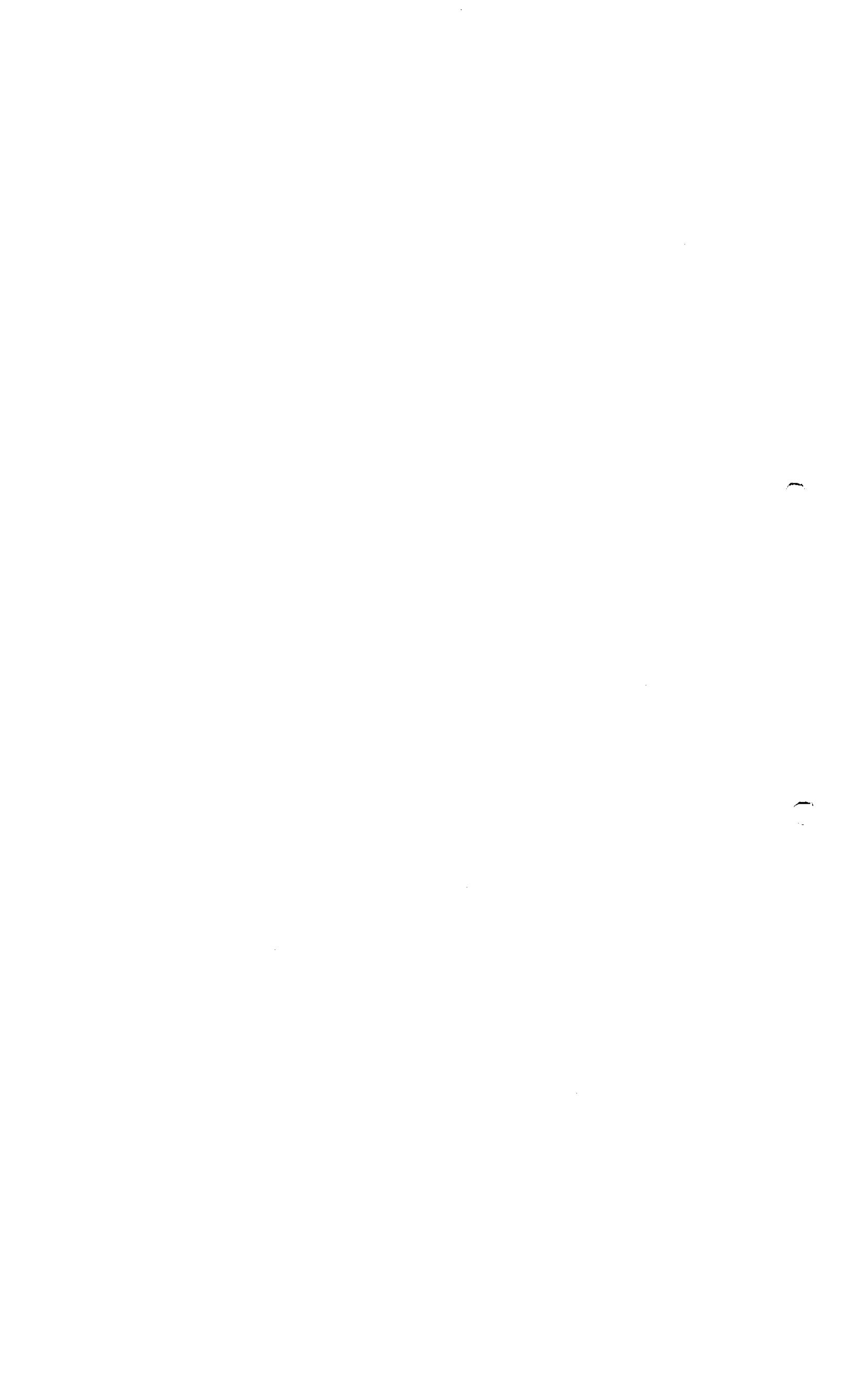
Se emplearon tres lotes de proceso para fabricar el granel de la vacuna que se utilizó en la vacuna contra el herpes zóster. El primer proceso del lote es la expansión del substrato celular MRC-5 que se usa para propagar el virus varicela-zóster (VVZ). El segundo proceso del lote es la manufactura de los fluidos de virus recolectados (HVF), incluyendo la producción de la semilla de trabajo. El tercer proceso del lote usa los HVF para manufacturar el granel dispensado. Un resumen del proceso de manufactura de la vacuna a granel se presenta en la (Figura 1 y 2).

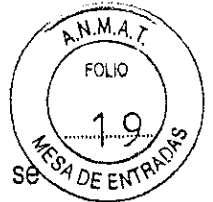
Todos los productos intermedios de la vacuna a granel se generan bajo condiciones de fabricación aséptica y todos los pasos de fabricación aséptica se llevan a cabo bajo condiciones de flujo laminar Clase 100. Todo el equipo que entra en contacto con los productos intermedios de la vacuna a

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





granel se esterilizan previamente usando métodos validados. Todos los medios de cultivo se esterilizan por filtración después de la formulación a través de un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  al momento de la manufactura del medio y posteriormente se vuelven a pasar por un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  en el cuarto de manufactura, una vez que se han suministrado en el punto de uso. Todos los gases empleados se esterilizan por filtración.

El substrato celular para la producción de la vacuna se expande a partir de un frasco del banco de células de trabajo del fabricante (MWCB) de las células MRC-5 (células diploides de fibroblastos de pulmón de embrión humano, masculino).

El fluido de virus recolectado (HVF) se manufactura usando un sistema de semilla de almacenaje de dos niveles. En este sistema, se usa una semilla madre para fabricar una semilla de almacenaje. La semilla de almacenaje se congela en nitrógeno líquido en fase de vapor a  $\leq -120^{\circ}\text{C}$  y se usa durante muchos meses para fabricar HVF. Todo el tren de siembra está compuesto de células MRC-5 infectadas con VVZ que se propagan al sembrarse en células MRC-5 sin infectar para el siguiente pasaje secuencial. Las células infectadas posteriormente se recolectan mecánicamente y se congelan y almacenan a  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ , hasta que se usan en la producción de granel dispensado congelado.

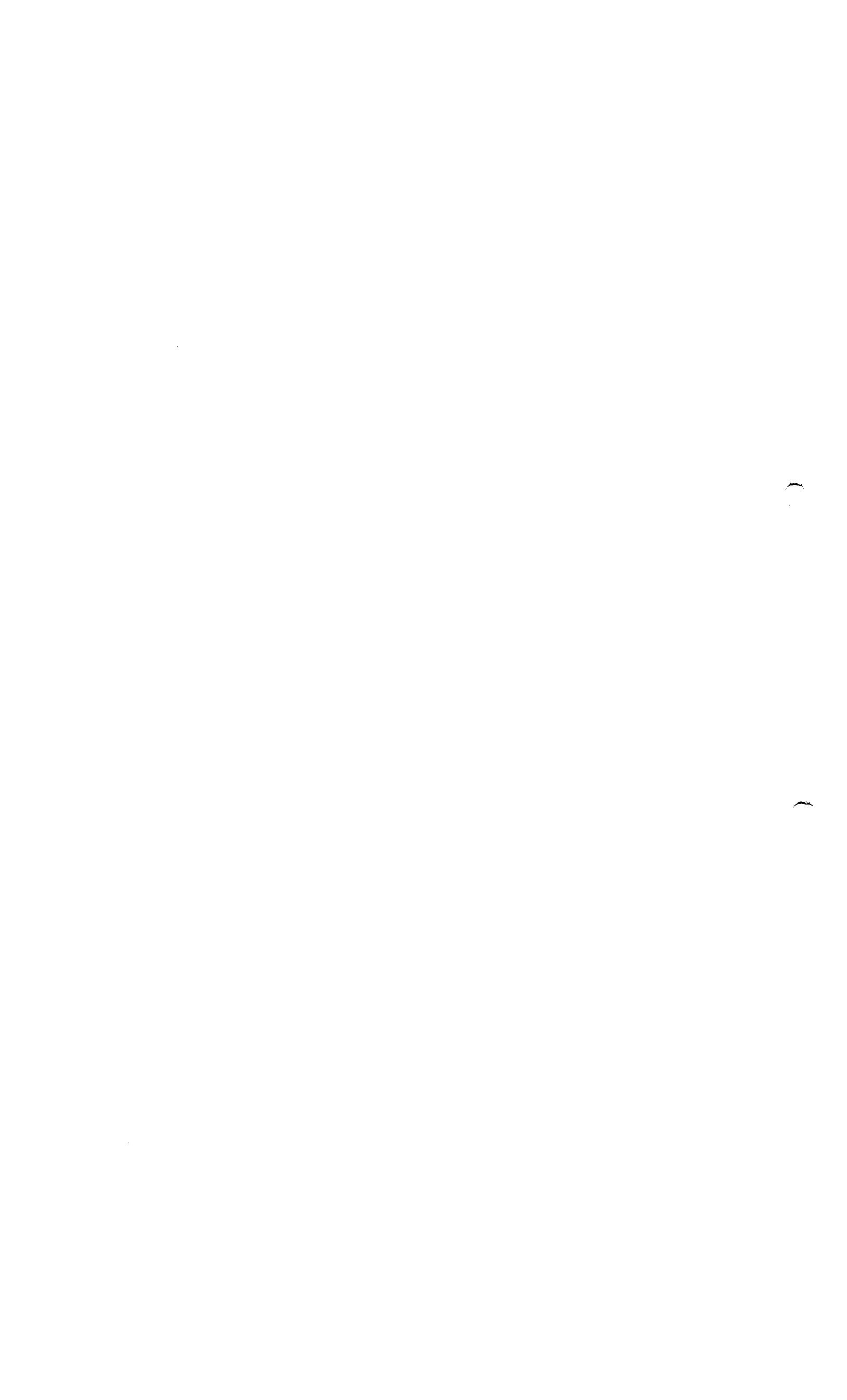
El granel dispensado congelado se prepara primeramente al descongelar los HVF adecuados y formar un conjuntado con ellos. Los HVF ya en fuente se someten a sonicación y clarificación y se congelan y almacenan a  $\leq -60^{\circ}\text{C}$  hasta que las Ensayos de liberación se hayan completado. El granel dispensado congelado se descongela y diluye hasta la potencia de llenado objetivo durante la formulación de la vacuna.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.826



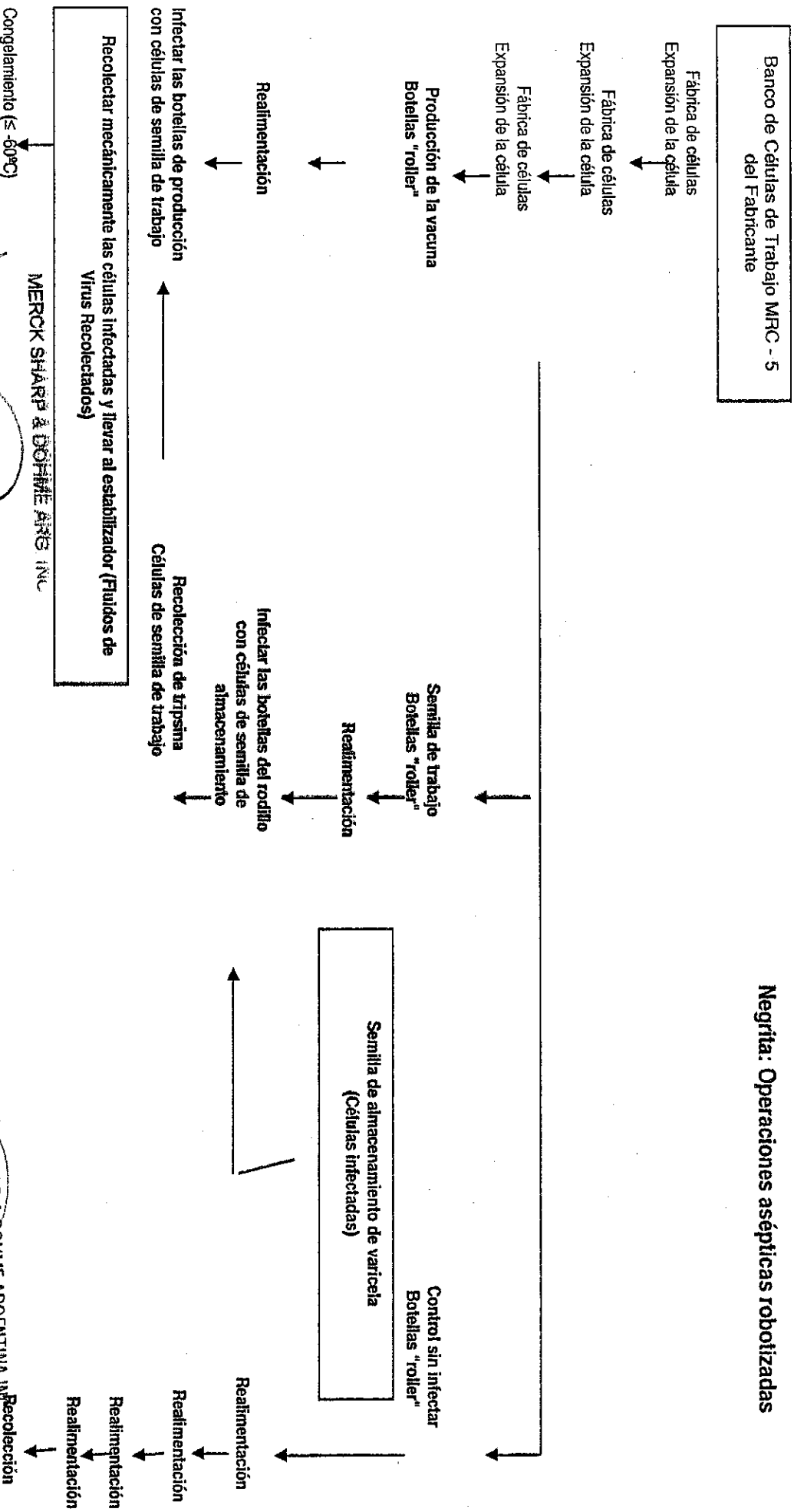


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.



Figura 1: Resumen de la expansión de células MRC-5 y el proceso de los fluidos de virus recolectados

**Negrita: Operaciones asépticas robotizadas**



Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
SPECIALISTA TECNICA  
MATERIA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
D<sup>R</sup>. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAD. 51.525

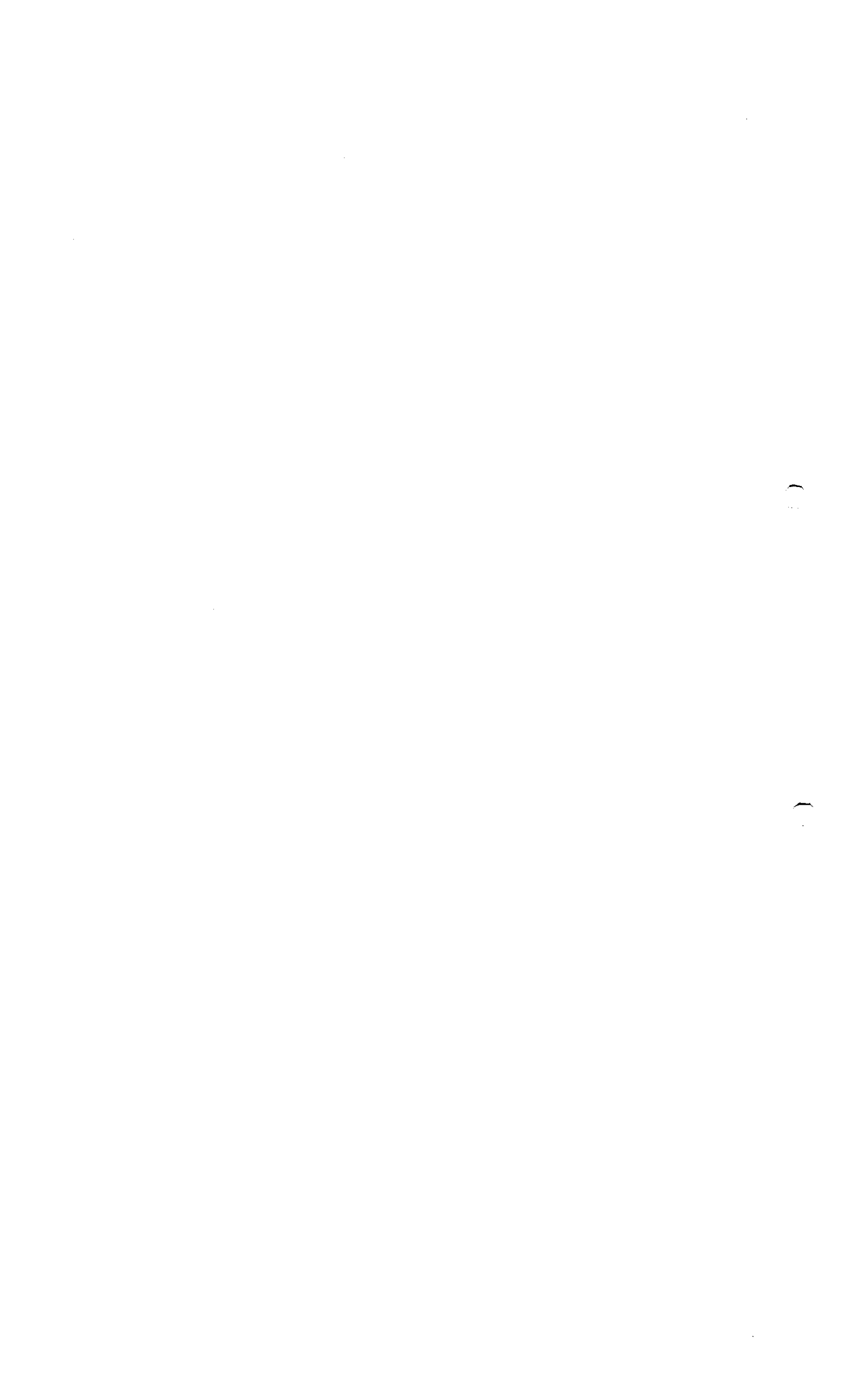
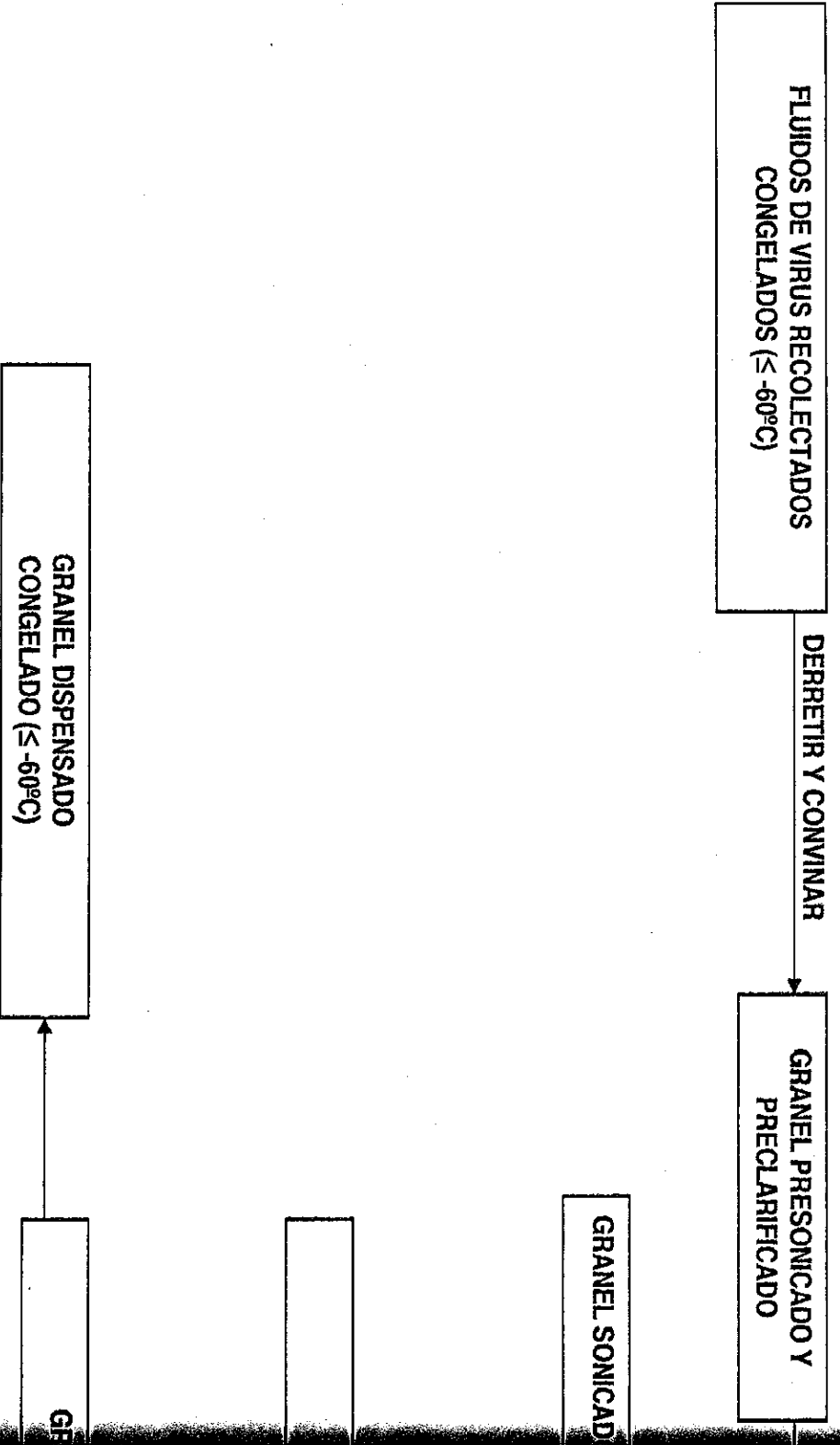


Figura 2: Resumen del proceso en flujo descendente



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

LABORATORIO DE INVESTIGACIONES  
MATERIALES Y FARMACIA

MSD

